



MÁSTER EN CIENCIAS ODONTOLÓGICAS
PROGRAMA OFICIAL DE POSTGRADO



Trabajo de Investigación Fin de Máster

Efecto de un nuevo colutorio con clorhexidina
y cloruro de cetilpiridinio en la curación tras
raspado y alisado radicular: estudio piloto

Alumna:

María García Gargallo

Tutor:

Prof. Dr. David Herrera González

ÍNDICE DE CONTENIDOS

	Página (s)
Título, autores, grupo de investigación y financiación	1
Resumen	2-3
Introducción	4-7
Justificación	8
Hipótesis	8
Objetivos	8
Material y métodos	8-20
Resultados	21-25
Discusión y conclusiones	25-32
Bibliografía	33-41
Anexo I: Figuras	43-45
Anexo II: Tablas	46-49
Anexo III: Visto Bueno del Tutor.....	50-51

Efecto de un nuevo colutorio con clorhexidina y cloruro de cetilpiridinio en la curación tras raspado y alisado radicular: estudio piloto*

María García Gargallo, Martina Zurlohe, Bettina Alonso, Jorge Serrano, Mariano Sanz, David Herrera

Grupo de Investigación Etiología y Terapéutica de las Enfermedades Periodontales (ETEP), Universidad Complutense de Madrid

Dirección de correspondencia:

María García Gargallo

Avda/El Ferrol nº28; 12-4

28029 Madrid (España)

Tel: 0034 659513058

E-Mail: mariagarciagargallo@gmail.com

* Estudio financiado mediante contrato de investigación entre Dentaid (Cerdanyola del Vallés, España) y la Universidad Complutense de Madrid.

RESUMEN

Objetivo: Comparar el efecto de un nuevo colutorio reformulado con clorhexidina (CHX) al 0.12% y cloruro de cetilpiridinio (CPC) al 0.05%, en la respuesta tras raspado y alisado radicular (RAR), en relación a variables clínicas, microbiológicas, basadas en el paciente, y efectos adversos, con un control positivo con los mismos componentes activos, y otro reformulado con menor concentración (CHX 0.03%).

Material y Métodos: Se realizó un ensayo clínico aleatorizado, piloto, a doble ciego, de cuatro semanas de duración, en el que se incluyeron pacientes sistémicamente sanos con periodontitis crónica y necesidad de tratamiento periodontal no quirúrgico. Los sujetos fueron asignados de forma aleatoria a uno de tres grupos de tratamiento: 1) RAR con test-1 (nueva reformulación: CHX 0.12% y CPC 0.05%) ; 2) RAR con test-2 (reformulado con menor concentración: CHX 0.03% +y CPC 0.05%) y 3) RAR con control positivo (producto comercial: CHX 0.12% y CPC 0.05%). Las variables clínicas, microbiológicas y las tinciones se evaluaron en basal y al mes postraspado. La evaluación de otros efectos adversos y la percepción subjetiva del paciente acerca del producto se realizó solo al mes.

Resultados: 30 pacientes (18 mujeres, 12 hombres) completaron el estudio. Los tres grupos presentaron mejoras significativas ($p < 0.05$) en todas las variables clínicas en comparación con los valores basales. Al mes post-tratamiento, se detectaron diferencias significativas intergrupo en cuanto al número de localizaciones con placa (ANOVA, $p = 0.016$). También, se detectaron diferencias entre los grupos, con tendencia a la significación (ANOVA, $p = 0.052$), en cuanto a la reducción media de placa desde basal al mes. El test de rangos múltiples determinó que dichas diferencias se encontraban entre los productos test-1 y test-2 en ambos casos (31.15% versus 49.39%, respectivamente, para la reducción de localizaciones la mes; y 47.24% vs 31.12%, respectivamente, para los cambios basal-final). No se detectaron diferencias significativas ($p > 0.05$) entre los grupos ni en cuanto a la percepción global del producto por el paciente ni en cuanto a efectos adversos (tinciones y alteraciones en el gusto).

Conclusiones: El nuevo colutorio reformulado con clorhexidina al 0.12% y cloruro de cetilpiridinio al 0.05%, en la respuesta tras raspado y alisado radicular, presenta una mayor reducción en los niveles de placa sin mostrar más efectos adversos que los otros dos colutorios evaluados.

PALABRAS CLAVE

Colutorio, clorhexidina, cloruro de cetilpiridinio, raspado y alisado radicular, tratamiento periodontal no quirúrgico.

Chlorhexidine, cetylpyridinium chloride, mouthrinse, scaling and root planing, non-surgical periodontal therapy

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades periodontales son un grupo de enfermedades inflamatorias crónicas de naturaleza infecciosa que pueden evolucionar destruyendo los tejidos de soporte dentario y de hecho la periodontitis es la causa mas frecuente de pérdida dentaria en el adulto. Igualmente se ha demostrado que las formas destructivas de enfermedad periodontal (periodontitis) se asocian significativamente con un mayor riesgo de determinadas patologías sistémicas, como enfermedades cardiovasculares, descompensación de diabetes o parto prematuro.

Los estudios epidemiológicos revelan que las periodontitis, son altamente prevalentes. En Estados Unidos la periodontitis moderada afecta al 36% de la población adulta, mientras que las formas más avanzadas afectan al 8% (1). Los estudios en Europa muestran datos similares (2-4) y en España, el porcentaje de pacientes de entre 35 y 44 años con bolsas periodontales moderadas representa el 21.5% de la población y el 4% con bolsas profundas. En edades mas avanzadas (65-74 años) estas prevalencias aumentan al 27.2% y 10.5%, respectivamente (5).

El tratamiento de las periodontitis se basa en el control de la infección, fundamentalmente mediante el desbridamiento mecánico de la placa y cálculo supra y subgingival con el objetivo de detener el proceso inflamatorio y reducir el área subgingival disponible para la recolonización bacteriana. El raspado y alisado radicular (RAR) es el tratamiento de referencia (6) y su eficacia clínica está claramente documentada (6-12) al promover ganancias en los niveles de inserción y conseguir una significativa disminución de la inflamación, el sangrado al sondaje y las profundidades de bolsa (6-8, 10-14).

Estas mejoras clínicas se asocian con cambios microbiológicos que incluyen una reducción en los recuentos totales de microorganismos y en el porcentaje medio de determinados patógenos como *Treponema denticola*, *Porphyromonas gingivalis* y *Tannerella forsythia* (13-16). Sin embargo, diversas investigaciones han demostrado que el RAR por si solo tiene un efecto limitado sobre determinadas especies (13, 14, 17).

En 1997, Haffajee y colaboradores (13) establecieron que el RAR solo era un tratamiento útil en el 68% de los pacientes mientras que el 32% de los sujetos no se beneficiaron en gran medida de esta terapia y continuaron exhibiendo niveles elevados de patógenos periodontales y una pérdida de inserción progresiva. De tal forma, que una terapia periodontal de mantenimiento es esencial para mantener la salud periodontal a largo plazo (17, 18), siendo el control de la placa supragingival un aspecto crucial para conseguirlo.

Para mejorar los resultados de los procedimientos de higiene oral se han incorporado una serie de sustancias antimicrobianas en colutorios. De hecho, se ha demostrado que los colutorios pueden ayudar considerablemente al control de placa sobre todo supragingival cuando se emplean como coadyuvantes del tratamiento mecánico (19), evitando la formación de la placa y la recolonización bacteriana temprana de las áreas tratadas (20).

Además, ensayos clínicos aleatorizados demuestran que el uso coadyuvante de colutorios de digluconato de clorhexidina (CHX) al 0.12% junto con el tratamiento mecánico de raspado y alisado radicular presenta mejorías en cuanto a los parámetros clínicos y microbiológicos si se compara con recibir tratamiento mecánico junto con un placebo (21).

Dentro de los agentes antimicrobianos, la eficacia inhibidora de placa y antiplaca de CHX ha sido ampliamente demostrada en los últimos 30 años (20, 22). CHX es un antiséptico de amplio espectro, con baja toxicidad para las células de los mamíferos y con una alta afinidad para adherirse a las membranas celulares y cutáneas. Su mecanismo de acción antimicrobiano incluye el daño directo de la membrana citoplasmática interna de las bacterias, demostrando una acción bacteriostática a bajas concentraciones y bactericida a altas concentraciones (23, 24). Las ventajas de CHX no solo radican en su efecto antimicrobiano, sino también en su capacidad por su naturaleza dicatiónica para unirse a distintos sustratos intraorales (dientes, mucosa, saliva) manteniendo su efecto durante varias horas. Por esta eficacia demostrada, la

CHX está considerada como referencia entre los agentes antisépticos para uso intraoral (25).

Se han formulado productos de CHX (26) en forma de varios vehículos (geles, colutorios, dentífricos, sprays, chicles, barnices) y con diferentes concentraciones (0.05%, 0.12%, 0.2%), aunque la referencia desde el punto de vista fármaco-cinético es su formulación en forma de colutorio.

Como se ha mencionado previamente, una de las indicaciones clínicas más claras del uso de colutorios con CHX es su uso como coadyuvante al raspado y alisado radicular. Se ha demostrado que son igualmente efectivos los regímenes con 10 ml de CHX al 0.2% durante 1 min, 2 veces al día, con una dosis total de 40 mg de CHX (22, 27, 28), como con 15 ml al 0.12% con una dosis total de 36 mg de CHX (25). Sin embargo, dos aspectos deben ser tenidos en cuenta respecto al uso de colutorios de CHX: sus efectos adversos y la variabilidad en la respuesta cuando se utilizan formulaciones diferentes.

Respecto a los efectos adversos, merecen una especial mención la aparición de tinciones de color marrón en las superficies dentales, lengua, y restauraciones odontológicas, tras un uso prolongado, así como las alteraciones en la percepción del gusto (intensidad y calidad) y el aumento en el acúmulo de cálculo supragingival (29). También, se han descrito lesiones eritematosas descamativas en las mucosas o incluso dolor, sobre todo asociado a formulaciones con alcohol (24, 30, 31). Además, se ha contraindicado el uso de colutorios de CHX con alcohol en pacientes irradiados con cáncer de cabeza y cuello (32), inmunodeprimidos, alcohólicos o alérgicos al alcohol (33). Se ha relacionado el uso de colutorios con alcohol con un mayor riesgo de cáncer orofaríngeo, aunque no se demostrado hasta el momento (33-35).

Respecto a las formulaciones, se ha demostrado que productos con el mismo principio activo (por ejemplo, CHX al 0.12%) muestran diferencias significativas en la actividad antimicrobiana tanto *in vivo* como *in vitro* (24), lo cual lleva a pensar que no es seguro asumir la eficacia de un producto basándose solo en la presencia de un agente

conocido en la formulación (36). En los últimos años, se han formulado colutorios con CHX en combinación con otros agentes activos, tratando de mejorar la actividad antimicrobiana y/o reducir los efectos adversos: cloruro de cetilpiridinio (CPC) (24, 32) fluoruro sódico, fluoruro estañoso (37), alcohol, metabisulfito sódico y ácido ascórbico (38), extractos herbales (39),...

La eliminación del alcohol de las formulaciones trata de eliminar los efectos adversos antes referidos, aunque la presencia de alcohol mejora la estabilidad y la actividad del producto y previene su contaminación (40). En un estudio en el que se comparaban las diferencias en la actividad antimicrobiana de cuatro formulaciones comerciales de colutorios de CHX al 0.12%, se demostró que la formulación con alcohol era más activa que aquellas que no lo incorporaban, salvo una formulación que incluía CHX y CPC. En este producto, la reformulación y la incorporación de CPC no solo compensaba, sino que incrementaba la actividad antimicrobiana (24).

El CPC es un amonio cuaternario, comercializado como agente individual en concentraciones de 0.05% y 0.1% (41) que, aunque presenta una menor sustantividad y no es tan activo como la CHX, al combinarse puede proporcionar un efecto sinérgico o aditivo con la CHX incrementando su actividad antimicrobiana (24). Los productos basados en la combinación de CHX y CPC con una formulación que mejora la biodisponibilidad han demostrado ser efectivos en estudios *in vitro* (24), en recuentos salivares (24), en modelo de nueva formación de placa (31) y en pacientes irradiados (42); combinado además con lactato de zinc, ha demostrado su eficacia frente a la halitosis oral (43-45); y cuando la concentración de CHX se reducía (0.05%), también mostraba su efectividad en estudios clínicos (31, 46, 47).

JUSTIFICACIÓN

El colutorio con 0.12% CHX y 0.05% CPC descrito, ha sido recientemente reformulado para aumentar su biodisponibilidad, por lo que es pertinente realizar estudios clínicos que evalúen su actividad antimicrobiana y su impacto en la aparición de los efectos adversos antes mencionados.

HIPÓTESIS

El uso de un nuevo colutorio reformulado de 0.12% CHX y 0.05% CPC tras raspado y alisado radicular mejora la respuesta tras dicho tratamiento en cuanto a variables clínicas, microbiológicas, basadas en el paciente y efectos adversos, al compararlo con un control positivo con la misma composición, y otro reformulado con menor concentración (0.03% CHX).

El producto reformulado, con una menor concentración de CHX (0.03%), también podría ser activo, reduciendo los efectos adversos derivados de la presencia de CHX.

OBJETIVO

Comparar el efecto de un nuevo colutorio reformulado con clorhexidina (CHX) al 0.12% y cloruro de cetilpiridinio (CPC) al 0.05%, en la respuesta tras raspado y alisado radicular (RAR), en relación a variables clínicas, microbiológicas, basadas en el paciente, y efectos adversos, con un control positivo con los mismos componentes activos, y otro reformulado con menor concentración (CHX 0.03%).

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, piloto, con 3 grupos paralelos, a doble ciego (paciente y examinador), de cuatro semanas de duración.

Aspectos éticos y médico legales

La presente investigación se basa en el cumplimiento de los principios de la Declaración de Helsinki.

Comité ético

El estudio comenzó tras su evaluación y aprobación por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Clínico San Carlos.

Consentimiento informado

Los pacientes leyeron, comprendieron y firmaron el consentimiento informado antes de comenzar con el tratamiento. Dicho consentimiento, al igual que el estudio, fue previamente aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Clínico San Carlos.

Centros de trabajo

- **Estudio Clínico:**

Clínicas del Máster de Periodoncia (Departamento de Estomatología III)
Facultad de Odontología.
Universidad Complutense de Madrid

- **Estudio Microbiológico:**

Servicio de Microbiología Oral.
Facultad de Odontología.
Universidad Complutense de Madrid.

Población de estudio

Los pacientes se seleccionaron de forma consecutiva de entre los que acudieron para su tratamiento a la Clínica del Postgrado de Periodoncia (Departamento de Estomatología III) de la Universidad Complutense de Madrid (España).

Criterios de inclusión

- Pacientes sanos sistémicamente.
- Periodontitis crónica, con necesidad de tratamiento periodontal básico, incluyendo raspado y alisado radicular en los cuatro cuadrantes.
- Edad ≥ 18 años.

Criterios de exclusión

- Portadores de prótesis removible.
- Mujeres embarazadas o durante la lactancia.
- Uso de medicación de largo tratamiento
- Medicación previa con antimicrobiano sistémico en el último mes.
- Uso de colutorios antisépticos en las últimas cuatro semanas.
- Presencia de cuadrantes de menos de 3 dientes.
- Fumadores de más de 10 cigarrillos/día
- Alergias conocidas a clorhexidina o a cloruro de cetilpiridinio.

Diseño del estudio

Calibración previa del examinador

Un único examinador experimentado (M.Z) realizó un ejercicio de calibración previo al comienzo del estudio. Se emplearon un total de 10 pacientes con periodontitis crónica. El examinador realizó las mediciones a boca completa de profundidad de sondaje y recesión del margen gingival sobre estos 10 pacientes. Transcurridas 2 semanas, el examinador repitió las mediciones sobre los mismos pacientes.

Al final del ejercicio, se calculó la concordancia intraexaminador. Inicialmente se estableció que la concordancia debía ser de al menos 98% en las mediciones con un valor de tolerancia de ± 2 mm (48).

Secuencia del estudio (ver Figura 1)

1. Visita de selección: En visita inicial del paciente y tras rellenar un cuestionario acerca de salud general, se realizó un examen periodontal completo incluyendo historia médica y dental, examen intraoral y sondaje de toda la boca. Tras evaluar los criterios de inclusión y de exclusión, a todos los pacientes incluidos se les explicó su enfermedad y la naturaleza del estudio, los riesgos y beneficios y se solicitó su consentimiento para formar parte del estudio. La información acerca del estudio la recibieron tanto de forma verbal como por escrito, a través de una hoja informativa. Se dedicó tiempo para la aclaración de cualquier duda que pudiese surgir. Al mismo

tiempo, se les explicó que cualquier paciente podía excluirse del estudio en cualquier momento sin su perjuicio, ofreciéndole un tratamiento alternativo de acuerdo con su condición dental. Se les advirtió de la necesidad de que acudieran a las visitas necesarias para continuar con sus cuidados, reevaluar su estado y recoger todos los datos necesarios para el estudio. Todos los pacientes que aceptaron participar, también aceptaron regresar a la clínica con el objetivo de cumplir con todas las visitas necesarias. Posteriormente se programaron las citas con el paciente.

2. Visita basal, se realizaron los siguientes procedimientos.

- Toma de datos iniciales: periodontograma y muestras microbiológicas.
- Explicación de técnicas de higiene oral: Instrucciones y demostración práctica.
- Programación de las citas de tratamiento.

3. Citas de tratamiento, dos citas para completar cada día el RAR de dos cuadrantes, separadas como máximo una semana. Desbridamiento bajo anestesia local, con curetas y ultrasonidos realizado en un tiempo aproximado de hora y media por visita. El tratamiento periodontal fue realizado por cinco alumnos del segundo curso del Máster de Periodoncia, de la Universidad Complutense de Madrid.

Tras finalizar el tratamiento, se procedió a la asignación del producto y se realizó la prescripción del enjuague: 15 ml durante 30 segundos, dos veces al día (desayuno y cena), durante cuatro semanas, desde el mismo día en el que se comenzó el tratamiento, de manera adicional a la higiene bucal recomendada (cepillado dental con la pasta asignada durante 2 minutos 3 veces al día) y tras realizar ésta, y enjuague con agua ya que el lauril sulfato sódico es un detergente que contienen algunas pastas fluoradas que podrían reducir el efecto antimicrobiano de la CHX (25, 49, 50).

Todos los pacientes recibieron el mismo cepillo (VITIS® Medio, Dentaïd, Cerdanyola del Vallés, España), pasta fluorada (Binaca®, GlaxoSmithKline Consumer Healthcare, Tres Cantos, Madrid, España) y seda interdental (VITIS® Seda Dental con cera, Dentaïd, Cerdanyola del Vallés, España) o cepillos interproximales (Interprox® Plus Cónico, Dentaïd, Cerdanyola del Vallés, España) a parte de los 2 botes del colutorio (1000ml en total; 500ml por bote) pertenecientes al grupo al que fueron asignados .

Se les pidió a los pacientes que en la visita final trajesen los botes de colutorio ya fuese vacíos, llenos o con colutorio residual, para la evaluación del cumplimiento.

Además, se consideraron otras instrucciones en el post-operatorio. Se informó a los pacientes que, si presentasen dolor tras el tratamiento, podían tomar paracetamol (650mg ó 1g), según las necesidades de cada individuo, es decir, sólo si presentasen dolor y cuando lo presenten.

Al mismo tiempo, los pacientes recibieron instrucciones de minimizar el consumo de bebidas como el café o té durante el período del estudio, puesto que podrían aumentar el riesgo de tinciones derivada del uso de colutorios con CHX.

4. Visita a las cuatro semanas

- Toma de fotografías estandarizadas intraorales del sector anterosuperior y anteroinferior tanto por vestibular como por lingual para la posterior evaluación de las tinciones.
- Toma de datos postraspado (realizada por el mismo examinador inicial): periodontograma y muestras microbiológicas.
- Realización del cuestionario (Escala Visual Analógica - VAS): percepción del paciente del producto y de posibles efectos adversos .
- Recepción del líquido sobrante y evaluación del cumplimiento.
- Evaluación de efectos adversos: Lesiones en la mucosa u otros efectos adversos observados en la exploración intraoral o referidos verbalmente por el paciente.
- Finalización del estudio.

Tratamientos

Se evaluaron los siguiente productos:

- **Producto test-1:** Perio-Aid® reformulado, con CHX 0.12% y CPC 0.05% (Dentaid, Cerdanyola del Vallés, España).
- **Control positivo:** Perio-Aid® tratamiento comercial, con CHX 0.12% y CPC 0.05% (Dentaid, Cerdanyola del Vallés, España).
- **Producto test-2:** Perio-Aid® reformulado, diluído, con 0.03% de CHX y CPC 0.05% (Dentaid, Cerdanyola del Vallés, España).

De esta forma, el estudio consta de 3 grupos paralelos:

1. Grupo Test 1: RAR + Producto test-1.
2. Grupo Control Positivo: RAR + Control positivo.
3. Grupo Test 2: RAR + Producto test-2.

Aleatorización

A cada paciente se le asignó un número y a cada producto una letra, y una lista aleatorizada generada por ordenador en bloques de seis (Microsoft® Excel®: MAC 2008, Microsoft Corporation, Redmond, Estados Unidos) determinó de forma aleatoria que grupo era asignado cada paciente.

Ocultación de la Asignación - Enmascaramiento

Se trata de un estudio a doble ciego (paciente y examinador).

Para mantener al paciente y al examinador ciegos, los recipientes de colutorio empleados fueron idénticos (misma forma, color y tamaño) y se presentaron dentro de una caja de cartón opaca. Tanto la caja como el recipiente estaban marcados con una letra para permitir al coordinador del estudio la identificación de las mismas y la preparación del material para los pacientes según el grupo al que fuesen asignados. Una casa comercial (Dentaid, Cerdanyola del Vallés, España) se encargó de la preparación y marcado de estos recipientes a través de una etiqueta pegada en el bote de colutorio y en su respectiva caja en la que aparecía una letra A, B o C. La letra que correspondía a cada producto no se supo hasta el final del estudio, para mantener el ciego.

El coordinador del estudio (D.H) se encargó de preparar las cajas con el material para los pacientes (cepillo dental, seda dental/ cepillos interproximales y dos botes de colutorio) y de marcar el código numérico que le correspondía a cada paciente en su exterior. Una persona ajena al tratamiento (M.G) se encargó de proporcionar a los pacientes la caja con el material en la que sólo aparecía el código del paciente; que fue la misma que se encargó de recoger la caja con los recipientes con colutorio residual,

que se solicitó que aportasen los pacientes, al finalizar el estudio. El examinador no tuvo acceso al contenido de la misma.

Variables respuesta

Todos los registros ya fuesen clínicos, microbiológicos o fotográficos fueron tomados por un único examinador calibrado.

Como estudio piloto, aunque todas las variables fueron consideradas de igual importancia, las variables respuesta primarias fueron aquellas relacionadas con los efectos adversos (incluidas tinciones) y las variables basadas en el paciente.

Variables clínicas periodontales

En basal y a las 4 semanas postraspado, las siguientes variables clínicas periodontales fueron registradas con una sonda manual UNC-15mm (Hu-Friedy, Leinmen, Alemania) en seis localizaciones por diente, en todos los dientes menos en los terceros molares:

- Índice de placa: visual y dicotómico .
- Recesión gingival: distancia desde el límite amelocementario hasta el margen gingival.
- Profundidad de sondaje: distancia desde el margen gingival hasta el fondo de la bolsa periodontal. Medida en mm.
- Nivel de inserción clínica: distancia desde el límite amelocementario hasta el fondo de la bolsa. Medida en mm.
- Sangrado al sondaje: dicotómico.

Variables microbiológicas

En basal y a las 4 semanas postraspado se tomaron muestras microbiológicas de placa subgingival que fueron procesadas a través de cultivo (para más detalle véase “Procedimientos Microbiológicos”) .

Variables basadas en el paciente

- **Cumplimiento**

Se evaluó midiendo el volumen de líquido residual (ml) en los botes de colutorio tras la finalización del estudio.

Para ello, fue necesaria la colaboración de los participantes a los que se les solicitó que en la Visita 4 (al mes postraspado) aportasen los botes de colutorios ya fuese llenos, vacíos o con algo de líquido sobrante.

De acuerdo con la prescripción de 15ml, 30 segundos, 2 veces al día durante 4 semanas se necesitarían 840 ml por ello, como cada recipiente contenía 500 ml el paciente recibió 2 botes de colutorio (1000 ml).

Tras finalizar el estudio, se midió la cantidad de volumen residual y se anotó para el posterior análisis de datos.

- **Percepción del producto y de posibles efectos adversos por el paciente**

En la última visita del estudio (Visita 4) los participantes recibieron un cuestionario para ver su opinión acerca del producto y obtener información, basada en el paciente, acerca de la aparición e intensidad de algunos efectos adversos comunmente descritos tras la utilización de colutorios a base de CHX. Éstos debían responder a cada una de las cuestiones a través de la realización de una marca (cruz) en una línea que representaba una Escala Visual Analógica que iba del 1 al 10 (10 cm cada línea) (38, 51, 52).

Las preguntas fueron las siguientes:

1. ¿Cuál es su opinión sobre el sabor del colutorio? (muy malo-muy bueno)
2. ¿Durante cuánto tiempo dura el sabor del colutorio en su boca tras el enjuague? (muy poco tiempo-mucho tiempo)
3. ¿Cuál es su percepción del sabor de las comidas y bebidas cuándo usa el colutorio? (mucho peor-mucho mejor)
4. ¿Tiene más sensibles las mucosas y/o los dientes debido al uso del colutorio? (no, en absoluto-sí mucho)
5. ¿Tiene la boca más seca debido al uso del colutorio? (no, en absoluto-sí, mucho)
6. ¿Tiene adormecimiento o quemazón en las mucosas de la boca tras el uso del colutorio? (no, en absoluto-sí mucho)
7. ¿Tiene tinciones o manchas en los dientes o lengua debido al uso del colutorio? (no, en absoluto-sí mucho)

8.¿Cuál es su opinión global sobre el uso del colutorio de este estudio? (muy mala-muy buena)

9.¿Cree que el uso del colutorio ha mejorado la salud de su boca? (no, en absoluto-sí mucho)

Y una última casilla para que los pacientes pudiesen señalar cualquier otra sensación o efecto asociado al uso del colutorio que no se recogiese en el cuestionario.

Efectos adversos

- **Tinciones**

Para la valoración de la posible presencia e intensidad de las tinciones tras el uso de los colutorios asignados, se empleó el Índice de Lobene (53) modificado por Gründemann et al. 2000 (54). Se evaluaron en vestibular de los 6 dientes anteriores, superiores e inferiores, en fotografías estandarizadas de la zona anterosuperior y anteroinferior tanto por vestibular como por lingual.

La superficie dental se dividió en 3 áreas (ver Figura 2):

- incisal (I)
- interproximal (A), tanto mesial como distal
- gingival (G)

y se evaluó la pigmentación de forma independiente en cada una de ellas:

- 0: no hay pigmentación
- 1: pigmentación leve
- 2: pigmentación moderada
- 3: pigmentación severa

Todas las fotografías se realizaron de forma estandarizada y cumplieron las siguientes características (55):

- fueron obtenidas a través de la misma cámara réflex digital (EOS 550D®, Canon, Madrid, España) empleando siempre el mismo contraste, brillo, magnificación y distancia focal.
- la proyección fue ortogonal.
- el encuadre fue recto.
- el campo estuvo limpio y seco antes de tomar la foto.

-diafragma f/22.

-flash anular (Macro Ring Lite MR-14EX, Canon, Madrid, España).

-objetivo Macro (Sigma® EX 105mm F2.8 105mm DG Macro para Canon AF, Sigma, Nueva York, Estados Unidos).

Para garantizar la máxima reproducibilidad de los resultados, el examinador realizó un ejercicio de calibración previa. Éste fue coordinado por una persona ajena al tratamiento (B.A) la cual se encargó de tomar una muestra de 10 fotos digitales de pacientes pertenecientes al estudio, seleccionadas al azar y por duplicado, y de numerarlas. Posteriormente, creó dos carpetas electrónicas conteniendo cada una de ellas 10 fotografías, y dos libros de Excel con una plantilla, para que el examinador pudiese registrar los datos durante la realización de dos ejercicios de calibración separados por una semana.

Antes de comenzar con dichos ejercicios, se establecieron unas pautas para valorar qué aspecto de pigmentación en la fotografía debía asociarse a cada grado de intensidad de tinción marcada por el índice. Así, se seleccionaron 4 fotos como referencia de cada uno de los grados de intensidad de tinción (0: no tinción; 1: leve; 2: moderado; 3: intenso). Tras la finalización de dicho ejercicio se determinó el grado de acuerdo interobservador mediante el test de kappa.

Todas las fotografías fueron analizadas tras la finalización del estudio.

- **Irritación de la mucosa oral**

En la última visita del estudio, se evaluó de forma visual a través de una inspección intraoral y a través de un interrogatorio al paciente.

También se evaluó en el cuestionario-escala VAS.

- **Alteraciones en la percepción del gusto**

En la última visita del estudio, se evaluó a través de un interrogatorio al paciente.

También se evaluó en el cuestionario-escala VAS.

Procedimientos microbiológicos

Se seleccionaron cuatro localizaciones con las bolsas más profundas y sangrado al sondaje, una por cuadrante. Se registraron específicamente las variables clínicas en estas localizaciones (presencia de placa, sangrado al sondaje, recesión gingival y profundidad de sondaje). Las muestras se tomaron con dos puntas de papel consecutivas de tamaño mediano (Maillefer, Ballaigues, Suiza) en cada localización. Esta toma de muestras microbiológicas se realizó en basal y a las cuatro semanas. La placa subgingival se recogió tras eliminar toda la placa y restos supragingivales (56). Antes de la toma de muestra, se aislaron las localizaciones mediante rollos de algodón y se secó la zona con la jeringa de agua-aire suavemente, para evitar contaminaciones. Las puntas de papel se mantuvieron en su posición durante 10 segundos y se transfirieron a un vial con tapa de rosca, con 1.5 mL de RTF (*Reduced Transport Fluid*) (57). Las muestras se llevaron al laboratorio de microbiología en las siguientes 2 horas, en donde se homogeneizaron mediante vortex 30 segundos (58) y se hicieron diluciones seriadas en PBS. En el laboratorio, se sembraron manualmente alícuotas de 0.1 mL en el medio Dentaïd-1 (Dentaïd, Cerdanyola del Vallés, España) (59), para la detección de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Estas placas se incubaron durante 3 días en aire con 5% CO₂ a 37°C. Las colonias sospechosas fueron identificadas en base a su morfología (pequeñas, 1 mm de diámetro, con un borde oscuro y una forma interna de “estrella” o “cigarros cruzados”) y reacción positiva a la catalasa. También se sembraron diluciones de la muestra en placas de agar sangre no selectivo (Blood Agar Base II®, Oxoid, Basingstoke, Reino Unido), suplementado con hemina (5 mg/l), menadiona (1 mg/l) y 5% sangre de caballo estéril. Tras 7–14 días de incubación anaeróbica (80% N₂, 10% CO₂ y 10% H₂), se evaluaron los recuentos totales y los recuentos de colonias representativas (aquellas con una morfología compatible con la de patógenos diana), en las placas más adecuadas, que eran aquellas con entre 30 y 300 colonias. Las colonias sospechosas fueron estudiadas de manera adicional con microscopio, tinción de Gram, y estudio de la actividad enzimática (N-acetil-β-D-glucosaminidasa, α-glucosidasa, α-galactosidasa, α-fucosidasa, esculina, indol y actividad de tipo tripsina). Los recuentos se transformaron en unidades formadoras de colonia por mililitro de la muestra original. Se calcularon los recuentos totales de anaerobios y los de los patógenos periodontales detectados

(*A. actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythia*, *P. gingivalis*, *Prevotella intermedia/nigrescens*, *Parvimonas micra*, *Campylobacter rectus*, *Fusobacterium nucleatum*). Además, de los datos cuantitativos, se calcularon las frecuencias de detección y las proporciones de flora para cada patógeno.

Para evaluar los efectos adversos microbiológicos, se monitorizaron el sobrecrecimiento de otras especies, principalmente sobreinfectantes o bacterias oportunistas, como los entéricos, especialmente en el medio de Dentaid-1.

Hojas de registros

Las hojas de registros de los participantes, que se conservaron organizadas en carpetas, fueron las siguientes:

1. Hoja informativa acerca del estudio: entregada a los pacientes incluidos en el estudio en la visita de selección.
2. Hoja de consentimiento informado: leída, comprendida y firmada por el paciente.
3. Hoja de “Screening” o Fase de selección.
4. Hoja de Registros Basales.
5. Hoja de Registros de Evaluación al mes.

Las fotografías digitales fueron almacenadas en carpetas informatizadas.

Análisis estadístico

Cálculo del tamaño muestral

Se seleccionaron 10 pacientes por grupo por conveniencia, dado que se trata de un estudio piloto.

Análisis de los datos

Las variables clínicas cuantitativas se calcularon por paciente y visita y posteriormente por grupo. Tras evaluar la normalidad de distribución (comprobando apuntamiento y curtosis y mediante el test de Kolmogorov-Smirnov), y si existen diferencias significativas entre las varianzas (test-F), se empleó ANOVA para comparar entre grupos, tanto en la visita inicial como para evaluar cambios entre la visita inicial y las visitas de seguimiento (comparación inter-grupo). De manera adicional, para la

comparación de los cambios entre grupos, se empleó ANCOVA con el grupo como factor y diferentes covariables: edad, sexo, fumador, enfermedades sistémicas, medicaciones crónicas, estrés, alergias confirmadas, niveles basales de placa y de bolsas, y el nivel basal de la variable a evaluar.

Se utilizaron cuatro variables microbiológicas: recuento total de anaerobios, frecuencia de detección de los patógenos diana, recuentos de cada patógeno y proporciones de la flora de cada patógeno. El recuento total de anaerobios se transformó en logaritmo para poder convertirlo en una distribución normal y la evaluación estadística se ha realizado como se ha descrito para las variables clínicas. La frecuencia de detección se comparó usando el test de chi-cuadrado para las evaluaciones inter-grupo en la visita inicial y en cada visita de seguimiento, o mediante el test de McNemar para evaluaciones intra-grupo, para cambios entre la visita inicial y las visitas de seguimiento. Las proporciones de flora y la transformación logarítmica del recuento de patógenos se comparó usando el test de Kruskal Wallis.

Las variables cualitativas y dicotómicas se compararon usando el test de chi-cuadrado para las evaluaciones inter-grupo en la visita inicial y en cada visita de seguimiento, o mediante el test de McNemar para evaluaciones intra-grupo, para cambios entre la visita inicial y las visitas de seguimiento.

Las variables demográficas en la visita inicial se compararon mediante el test de ANOVA (edad) o del test de Chi cuadrado (fumadores, sexo, enfermedades sistémicas, medicaciones crónicas, estrés, alergias confirmadas).

Las variables de tinciones y las valoraciones obtenidas en la escala VAS (en promedio) fueron evaluadas respecto al cumplimiento de normalidad y analizadas mediante ANOVA.

El nivel de significación se estableció en $p < 0.05$.

RESULTADOS

El proceso de selección se llevó a cabo entre mayo de 2011 y mayo de 2012, evaluando 94 pacientes hasta que se incluyeron los 30 pacientes deseados. No hubo ninguna pérdida a lo largo del estudio (ver Figura 3).

Finalmente, se incluyeron 30 pacientes (18 mujeres, 12 hombres), 10 por grupo, con un rango de edad de 35 a 76 años. La Tabla 1 muestra la distribución de la población en los diferentes grupos de estudio por edad, sexo, hábito tabáquico, estrés, uso de medicación crónica, alergias y enfermedades sistémicas. No se detectaron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$) entre los tres grupos en ninguna de las variables mencionadas anteriormente.

Variables clínicas

Los tres grupos presentaron, mejoras en todas las variables clínicas al mes post-tratamiento, que fueron estadísticamente significativas en todos los grupos para placa ($p < 0.001$), sangrado ($p < 0.01$), promedio de profundidad de bolsa ($p < 0.05$), y proporciones de bolsas de 1-3 mm ($p < 0.05$) y de 4-6 mm ($p < 0.05$).

En cuanto a los niveles medios de placa (Tabla 2a), en basal no se detectaron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$) entre los grupos. Sin embargo, al mes post-tratamiento, sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto al porcentaje de localizaciones con placa (ANOVA, $p = 0.016$), que correspondían, según el test *a posteriori* (test de los rangos múltiples - TRM), a diferencias entre los grupos test-1 y test-2, mostrando el grupo test-1 un 18.24% menos de localizaciones con placa que el test-2 (31.15% versus 49.39%, respectivamente). También se detectaron diferencias, que mostraron una tendencia a la significación estadística (ANOVA, $p = 0.052$), entre los grupos en la reducción media entre las dos visitas. El test *a posteriori* estableció que dichas diferencias existían entre los grupos test-1 y test-2, con una mayor reducción media de localizaciones con placa a lo largo del estudio en el grupo test-1 que en el test-2 (47.24% vs 31.12%, respectivamente).

Por su parte el control positivo, mostró valores intermedios entre los otros dos grupos mencionados anteriormente (test-1 y test-2); tanto para los niveles medios de placa al mes post-tratamiento (42.75%) como en la reducción media de placa entre las dos visitas (41.47%). Sin embargo, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control positivo y los otros dos grupos (test-1 y test-2) ($p>0.05$).

En cuanto al resto de variables clínicas, profundidad de sondaje, nivel de inserción y porcentaje de localizaciones con sangrado al sondaje, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas ($p>0.05$) entre los tres grupos en basal, al mes o en los cambios entre las dos visitas. Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p>0.05$) entre los tres grupos en ninguna de las comparaciones, tras categorizar por profundidad de sondaje de 1-3 mm, de 4-6 mm y mayor de 7 mm.

Variables microbiológicas

Los resultados microbiológicos se presentarán en un trabajo adicional.

Efectos adversos

Tinciones

La distribución de las tinciones tras el RAR, en los tres grupos, se ilustra en la Tabla 3. La tendencia general fue a mostrar más tinciones en los dientes antero-inferiores, en las superficies linguales/palatinas y en las superficies proximales.

- **Consideraciones por arcada dentaria**

En todos los grupos se detectaron tinciones más intensas en los dientes antero-inferiores que en los antero-superiores.

Mientras que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos atendiendo a las tinciones halladas en los dientes superiores; en los dientes inferiores, el test de rangos múltiples detectó diferencias significativas ($p<0.05$) entre el grupo control positivo (0.73) y el test-2 (1.02).

- **Consideraciones por superficie dental**

Las tinciones más intensas en cada grupo se detectaron en lingual y en proximal, siendo los valores más altos para el grupo test-2 (lingual: 1.14; proximal: 1.21). Estos corresponden a valores de intensidad de leve a moderado. Los valores en estas localizaciones para el grupo test-1 y control positivo fueron prácticamente idénticos entre sí (lingual: 0.91 vs 0.91; proximal: 0.98 vs 0.94, respectivamente). Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ninguno de los tres grupos ($p>0.05$).

Por su parte, las tinciones menos intensas se detectaron en las superficies incisales en todos los grupos, siendo el test-1 el grupo que exhibió los valores medios más bajos (test-1: 0.29 vs control positivo: 0.36 vs test-2: 0.42). Estos valores corresponden a valores de intensidad por debajo del umbral de la pigmentación leve.

- **Consideración global**

Los valores globales medios de tinción fueron, de mayor a menor grado de intensidad, 0.88 para el grupo test-2, 0.72 para el grupo test-1 y 0.70 para el control positivo. Éstos, corresponden a valores cercanos pero por debajo del umbral de tinción leve (1.0). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p>0.05$) entre los tres grupos para los valores globales de tinción.

Irritación de la mucosa oral

En ningún caso se presentaron lesiones en la mucosa oral detectables a la inspección visual relacionadas con la prescripción de los colutorios evaluados. Tampoco, ningún paciente refirió haber presentado este tipo de lesiones durante el transcurso del estudio.

Alteraciones en el gusto

Cinco pacientes refirieron alteraciones en la percepción del gusto, dos de los cuales pertenecieron al grupo test-1 y tres al grupo test-2.

Otras alteraciones

Algunos pacientes refirieron adormecimiento de las mucosas (control positivo), sequedad oral por las mañanas (test-1), picor en la lengua e inflamación y eritema en las papilas gustativas de la punta de la lengua.

Variables basadas en el paciente

Cumplimiento del paciente

Los datos de cumplimiento proceden de 23 pacientes. Todos ellos a excepción de uno, devolvieron los recipientes con menos del 80% de su volumen, demostrando así un elevado cumplimiento con la pauta prescrita. El paciente que no mostró un adecuado cumplimiento, pertenecía al grupo control positivo y fue precisamente el mismo que refirió presentar las papilas de la punta de la lengua inflamadas.

Percepción del Paciente (Cuestionario - Escala VAS, Tabla 4)

El colutorio test-1 recibió los valores más altos en cuanto a duración del sabor del colutorio (66.4) en comparación con los otros dos productos. Sin embargo, recibió también los valores más altos en cuanto a sensibilidad en las mucosas (38.8).

Por su parte el colutorio test-2, recibió los valores más altos en la valoración del sabor del producto y su calidad (69.8), al mismo tiempo que en la valoración global del uso del colutorio en el estudio (75.3).

Por último, el control positivo fue el que menos alteró la percepción del gusto y el que mejor consideración tuvo a la hora de mejorar la salud oral (78.2). Por otro lado, fue el que recibió valores más altos de sequedad oral (35.3), quemazón (26.4) y aparición de tinciones (25.1) en comparación con los otros 2 productos testados.

Sin embargo, cabe resaltar que estas diferencias entre los grupos fueron pequeñas y en ningún caso estadísticamente significativas ($p>0.05$).

Solo 12 pacientes, de los 30 que finalizaron el estudio, rellenaron el apartado del cuestionario destinado a que escribiese cualquier otra sensación o efecto asociado al uso del colutorio. En éste, nueve anotaron quejas y tres comentarios positivos.

La mayor parte de los comentarios negativos (4/9) fueron anotados por pacientes del grupo test-2: un sabor excesivamente fuerte, adormecimiento lingual, pérdida de la sensación del gusto durante 10 días y uno de los paciente estableció que sería mejor que el colutorio tuviese color. Al mismo tiempo, fue este grupo en el que se hicieron el mayor número de comentarios positivos (2/3): sabor suave y sensación de “dientes fuertes”.

Tres de los comentarios negativos fueron a parar al control positivo: adormecimiento de las mucosas, picor en la lengua e inflamación y enrojecimiento en las papilas gustativas de la punta lingual. En cuanto a los positivos, este grupo no recibió ningún comentario al respecto.

Por su parte, dos pacientes del grupo test-1 manifestaron sus quejas relacionadas con alteraciones en la percepción del gusto, sensibilidad dental y sensación de acidez por la mañana e incluso un paciente resaltó que no lo utilizaría. Un paciente refirió menor sensibilidad dental.

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio piloto demostraron que al mes post-tratamiento el grupo test-1, es decir el grupo que recibió el colutorio reformulado a base de CHX 0.12% y CPC 0.05%, presenta significativamente menos localizaciones con placa que los otros dos grupos ($p < 0.016$). Al mismo tiempo, el cambio en el porcentaje de localizaciones con placa que se produjo a lo largo del estudio mostró resultados favorables al producto test-1 con una tendencia a la significación ($p = 0.052$). Con el test *a posteriori*, se detectó que estas diferencias correspondían a aquellas entre los productos test-1 y test-2, mientras que el grupo control positivo, es decir, el producto tradicional a base de CHX 0.12% y CPC al 0.05%, presentó resultados intermedios. A pesar de estas diferencias en cuanto al efecto contra la placa supragingival y, a

excepción de en los dientes antero-inferiores donde el grupo test-2 presentó una intensidad de tinción significativamente mayor que el control positivo ($p>0.05$), no se detectaron diferencias significativas en cuanto a los efectos adversos más comúnmente derivados de su uso: las alteraciones en la percepción del gusto y las tinciones de las superficies dentales

De los resultados obtenidos, puede deducirse que la reformulación a base de CHX 0.12% (test-1) mejora el efecto, en términos de placa, del colutorio tradicional, actualmente comercializado, a base de CHX 0.12% y CPC 0.05%, y especialmente los del colutorio reformulado y diluido a base de CHX 0.03%. El hecho de que en el estudio no existan diferencias significativas entre el colutorio tradicional a base de CHX 0.12% y la reformulación diluida 0.03% y sí entre ésta última y la nueva reformulación 0.12%, pone de manifiesto que más que la concentración de CHX que presente el producto, podría ser de mayor importancia su formulación ya que esta puede afectar a su biodisponibilidad.

Numerosos estudios han demostrado que productos con concentraciones mayores de CHX reducen significativamente más la placa que productos con concentraciones menores; tal es el caso de la revisión sistemática publicada recientemente por Berchier y colaboradores (60), en la que comparan la eficacia de colutorios a base de CHX 0.12% y aquellos con CHX 0.2% y demuestran que éstos últimos presentan un efecto beneficioso adicional de 0.10, al compararlo con el primero, en términos de reducción de placa evaluados a través del índice de Quigley & Hein (1962) (61). Hay otros estudios que no encuentran tales diferencias en términos de placa (62, 63). Esto podría deberse a que usan índices menos discriminativos y a aspectos relacionados con la formulación del colutorio.

Como se ha comentado anteriormente, CHX es una molécula bicatiónica altamente reactiva que tiende a unirse a superficies u otras moléculas cargadas negativamente. Esta propiedad, por un lado, supone una importante ventaja en el uso de CHX como antiséptico, puesto que le permite adsorberse sobre multitud de superficies orales (dientes, mucosas, película salival..) y, en combinación con una lenta des-adsorción le

otorga una elevada sustantividad y un prolongado efecto anti-placa. Sin embargo, su alta reactividad también convierte a CHX en una molécula altamente inestable, dificultando la formulación de colutorios, ya que puede inactivarse al reaccionar con surfactantes aniónicos incorporados en la formulación; disminuyendo así su biodisponibilidad y por consiguiente su efectividad (25). En esto radica la importancia de la formulación de un determinado colutorio y permite explicar por qué varios productos a base de CHX al 0.12%, por ejemplo, no son igualmente efectivos (24).

Existen múltiples publicaciones que demuestran el importante papel que juegan las formulaciones, más que la presencia o la concentración de un determinado agente activo en un colutorio. Tal es el caso de un estudio en el que al comparar la eficacia antimicrobiana de diferentes formulaciones a base de CHX a través del estudio de la reducción de recuentos bacterianos, se observó que una de las formulaciones que contenía CHX 0.1% (Eludril®, Pierre-Fabré Medicament, Boulogne Billancourt, Francia) presentaba un efecto similar al control (64). En otro estudio en el que se evaluaron siete colutorios comercializados en Francia (36), presentando cuatro de ellos formulaciones a base de CHX, se demostró que dos de los colutorios con CHX, uno al 0.2% (Hibident®, SmithKline Beecham, Francia) y otro al 0.12% (Prexidine®, Expanscience, Francia), presentaron mejores resultados que otro producto con CHX 0.12% (Parodex®, Pharmadent, Francia). Por su parte, Eludril®, a base de CHX 0.1%, presentó un efecto bastante limitado, con valores similares al de CPC 0.05% y a la hexetidina. Estos resultados podrían explicarse por diferencias en la formulación más que en la concentración dado que un producto reformulado pero con la misma concentración de CHX claramente mejoró los resultados. (65). Otro estudio (24) que evaluó cuatro productos comercializados a base de CHX 0.12%: 1) Perio-Aid® (CHX 0.12% y 5% de alcohol, Dentaïd, Cerdanyola del Vallés, España); 2) Perio-Aid sin alcohol® (CHX 0.12% y CPC 0.05%, Dentaïd, Cerdanyola del Vallés, España); 3) Cariax Gingival® (CHX 0.12% y fluoruro sódico, Laboratorios Kin, S.A., Barcelona, España) y 4) Clorhexidina Lácer (CHX 0.12% sin alcohol, Lácer, S.A., Barcelona, España) detectó importantes diferencias en la actividad antimicrobiana tanto *in vivo* como *in vitro*. Se observó que, en general, las formulaciones con alcohol eran más efectivas que aquellas sin alcohol, a excepción de aquella que combinada CHX y CPC, en la cual la

reformulación del colutorio y la adición de CPC no solo compensaba sino que incrementaba la actividad antimicrobiana. Los investigadores también reconocían que otros de los ingredientes incorporados en la formulación podrían haber sido responsables de las diferencias en la actividad antimicrobiana; tal podría ser el caso en el presente estudio.

Los resultados clínicos beneficiosos del raspado y alisado radicular (6, 9-14) se han documentado ampliamente en la literatura científica a lo largo de los años, tales como una reducción en la profundidad de sondaje, ganancias en el nivel de inserción clínico y una reducción de las localizaciones con placa y sangrado al sondaje. Los resultados de este estudio así lo demuestran, puesto que al mes post-tratamiento, en los tres grupos, existe una mejora estadísticamente significativa en las variables clínicas de niveles de placa, sangrado al sondaje, promedio de profundidad de bolsa y proporciones de bolsas de 1-3 mm ($p<0.05$) y de 4-6 mm ($p<0.05$) en comparación con los valores basales.

El éxito del tratamiento periodontal no quirúrgico está condicionado no solo por una adecuada eliminación del cálculo subgingival, sino también, por la obtención de un correcto control de placa (66). Un control óptimo del biofilm supragingival sigue siendo un factor primordial en el éxito del tratamiento periodontal y/o en el mantenimiento de la salud periodontal. El control del biofilm supragingival es un procedimiento que consigue reducir los niveles de especies potencialmente patógenas en la cavidad oral. Por ello, esta reducción de microorganismos potencialmente patógenos es fundamental en la reducción de la recurrencia de la enfermedad (67, 68). De hecho, muchas publicaciones han demostrado que un tratamiento periodontal solo es exitoso cuando se combina con un control óptimo de placa y/o con profilaxis dentales profesionales repetidas (18, 69-75). Estudios han demostrado que la combinación del raspado y alisado radicular junto con la realización de profilaxis profesionales repetidas podría tener un efecto beneficioso en la composición de la microbiota subgingival (70, 76).

Para mejorar los resultados del control mecánico del biofilm supragingival, como ya se comentó en la introducción, se han incorporado agentes antisépticos en forma de colutorios. Entre ellos, se considera la CHX como el “*gold standard*” gracias a sus importantes propiedades, de entre las que cabe destacar su alta sustentividad derivada de su alta afinidad por múltiples superficies orales (49, 77); lo que le permite prevenir la formación de placa durante horas. A lo largo de los años se han usado diferentes productos a base de CHX en diferentes vehículos como coadyuvantes al tratamiento periodontal con el objetivo de controlar el acúmulo de placa supragingival y la recolonización bacteriana (21, 31, 77-79). Se han observado efectos beneficiosos del uso de CHX en forma de colutorio como coadyuvante tanto al tratamiento quirúrgico (78) como no quirúrgico (21, 80).

En su uso como coadyuvante al tratamiento no quirúrgico (RAR), se ha sugerido que CHX podría afectar a los procesos de recolonización subgingival por prevenir la formación de placa y mantener bajos los niveles de la misma. Al mismo tiempo, se ha sugerido que podría desempeñar un cierto efecto en la disrupción de otros reservorios de patógenos periodontales en la cavidad oral, como son la saliva, la lengua y las mucosas, que pudiesen actuar como fuente para la recolonización y a las que un tratamiento como el raspado y alisado radicular no llega. Por lo tanto, el uso coadyuvante de CHX podría ejercer un papel beneficioso adicional. Tal es el caso del ensayo clínico aleatorizado de Faveri y colaboradores (21) en el que buscaron evaluar si el uso coadyuvante de CHX al RAR presenta beneficios clínicos y microbiológicos adicionales al compararlo con el RAR y un placebo durante un periodo de 63 días. Éstos encuentran que el grupo test presenta mejores resultados clínicos y una mayor reducción de especies BANA (Benzoil-DL-arginina-2-naftalamida) positivas como son *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* y *Tannerella forsythia*, tres especies anaerobias que presentan una importante asociación con la periodontitis (68, 81-83).

Como se ha mencionado anteriormente, el uso de colutorios a base de CHX presenta dos efectos adversos principales, como son las tinciones y las alteraciones reversibles en la percepción del gusto.

Diversos estudios (84, 85) han demostrado que a mayor efecto mayor aparición de estos efectos adversos, por lo que “*a priori*” cabría esperar que los productos a base de CHX 0.12% y CPC 0.05% del estudio fuesen más eficaces y presentasen más efectos adversos que aquellos a base de CHX 0.03%. Sorprendentemente, a pesar de las diferencias en cuanto al efecto contra la placa supragingival, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a estos dos efectos adversos entre los tres grupos al mes post-tratamiento a excepción de las tinciones en dientes antero-inferiores que fueron significativamente mayores en el grupo test-2 (CHX 0.03% y CPC 0.05%) frente al control positivo (CHX 0.12% y CPC 0.05%).

La intensidad de la tinción parece estar relacionada con la frecuencia de ingesta de alimentos con sustancias colorantes como el café, té, vino y tabaco entre otros; y con la concentración del producto activo en los distintos preparados comerciales. El mecanismo responsable de la pigmentación es indicativo también de capacidad antimicrobiana. Así, distintos estudios han encontrado que aquellos productos que producen menos tinciones, también muestran menor actividad antimicrobiana (84, 85).

Los resultados del presente estudio no siguen esta tendencia, lo cual podría estar relacionado con la escasa muestra incluida en el estudio. También, podría ser el resultado de la falta de un adecuado control de los cromógenos en la dieta en cada grupo, lo cual podría haber enmascarado el impacto del uso de colutorios a base de CHX y de CPC en la aparición de tinciones. De cualquier forma, a lo largo del estudio se realizaron esfuerzos para minimizar este factor de confusión instando a los pacientes a minimizar el consumo de este tipo de bebidas como parte de las instrucciones postoperatorias.

En cuanto a las alteraciones en la percepción del gusto, tampoco se detectaron diferencias significativas entre los grupos. Teniendo en cuenta el sistema de evaluación que se utilizó en este estudio, un cuestionario que evalúa a través de una escala VAS la aceptación del producto por parte del paciente y la aparición de ciertos efectos adversos, junto con una escasa muestra, podría haber influido en la obtención de

estos resultados. Sin embargo, la utilización de éstos métodos para la evaluación de la percepción del producto por el paciente han sido previamente empleados en la literatura científica, mostrando diferencias significativas entre los diferentes grupos de estudio (38, 51, 52).

Determinados autores proponen la utilización de métodos más objetivos (38, 86) para evaluar la intensidad de las alteraciones en la percepción del gusto. Por ejemplo, se ha propuesto la realización de un test de reconocimiento de diferentes sabores a los pacientes, como son el salado, el dulce, el amargo y el ácido. Para ello, se emplean diferentes concentraciones de cada sabor, comenzando por los valores más bajos seguidos de un incremento gradual. Depositando gotas en la lengua de los pacientes hasta que estos son capaces de reconocer de qué sabor se trata, así establecen el umbral de reconocimiento. Según los hallazgos de estos estudios los colutorios de CHX sobre todo afectarían la percepción de sabores amargos y salados. Aunque en el estudio de Cortellini y colaboradores (38) no se detectaron diferencias en la percepción de estos sabores entre el uso de CHX 0.12% y alcohol, CHX 0.05% y CPC 0.05% y placebo durante un periodo de seguimiento de 6 meses, podría resultar interesante ver hasta qué punto cada uno de los productos testados en este estudio afectarían a la intensidad de la percepción de los sabores dado que es un factor de repercusión importante en el cumplimiento de los pacientes.

De hecho, se ha establecido que las alteraciones en la percepción del gusto pueden suponer un efecto adverso con una repercusión más importante que el de las tinciones (50) en el cumplimiento de los pacientes con la pauta prescrita (87). A pesar de que en este estudio algunos pacientes refirieron alteraciones en el gusto, esto no repercutió en el cumplimiento ya que, a excepción de uno, todos los pacientes en los que se evaluó esta variable, mostraron más de un 80% de cumplimiento. Probablemente el motivo por el que no se vio afectado fue que se trata de un estudio a corto plazo y son un efecto adverso de tipo reversible. Por el contrario, en estudios en los que se emplean los colutorios a base de CHX y CPC a bajas concentraciones en pacientes en fase de mantenimiento, es decir, con periodos de seguimiento más largos si que se

observa como la incidencia de estos efectos adversos afecta al cumplimiento de la pauta prescrita por los pacientes (88).

A pesar de que las alteraciones en las mucosas (irritación o descamación) como consecuencia del uso de colutorios a base de CHX es un efecto adverso frecuentemente descrito (20, 85, 89-93), en este estudio ningún paciente refirió y/o presentó este tipo de alteraciones a lo largo del mismo. Estos efectos secundarios se han documentado normalmente tras el uso de CHX 0.2% (85, 90, 91) y parecen ser concentración-dependientes. Por lo tanto, la menor concentración de CHX usada en la tres formulación diferentes que se incluyeron en este estudio, parece haber evitado la aparición de estos efectos secundarios. Al mismo tiempo, el dolor y las irritaciones en las mucosas, tradicionalmente se han relacionado a aquellos productos que contenían alcohol en su formulación (30). Ninguno de los colutorios incluidos en el estudio presentaron alcohol, lo cual podría justificar la ausencia de dicho efecto adverso.

Este estudio presenta una serie de limitaciones. En primer lugar, se trata de un estudio piloto puesto que no se ha publicado previamente en la literatura científica ningún estudio con estas características, con un tamaño muestral pequeño y de corto seguimiento. Al mismo tiempo, por razones éticas existe una falta de control negativo o placebo, el cual habría sido de utilidad al permitirnos ver el efecto adicional que supone el uso de colutorios a base de CHX como coadyuvantes al raspado y alisado radicular.

A pesar de las limitaciones de este estudio, se puede concluir que el nuevo colutorio reformulado con clorhexidina al 0.12% y cloruro de cetilpiridinio al 0.05%, en la respuesta tras raspado y alisado radicular, presenta una mayor reducción en los niveles de placa sin mostrar más efectos adversos que los otros dos colutorios evaluados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brown LJ, Loe H. Prevalence, extent, severity and progression of periodontal disease. *Periodontol* 2000. 1993 Jun;2(1):57-71.
2. Sheiham A. The prevalence and severity of periodontal disease in British populations. *Dental surveys of employed populations in Great Britain. Br Dent J.* 1969 Feb 4;126(3):115-22.
3. Morris AJ, Steele J, White DA. The oral cleanliness and periodontal health of UK adults in 1998. *Br Dent J.* 2001 Aug 25;191(4):186-92.
4. König J, Holtfreter B, Kocher T. Periodontal health in Europe: future trends based on treatment needs and the provision of periodontal services--position paper 1. *Eur J Dent Educ.* 2010 May;14 Suppl 1:4-24.
5. Bravo Pérez P, Casals Peidro E, Cortes Martincorena F, Llodra-Calvo J. Encuesta en Salud Oral en España. *JCOE.* 2006;11(4):409-56.
6. Badersten A, Nilveus R, Egelberg J. Effect of nonsurgical periodontal therapy. I. Moderately advanced periodontitis. *J Clin Periodontol.* 1981 Feb;8(1):57-72.
7. Morrison EC, Ramfjord SP, Hill RW. Short-term effects of initial, nonsurgical periodontal treatment (hygienic phase). *J Clin Periodontol.* 1980 Jun;7(3):199-211.
8. Lindhe J, Liljenberg B, Adielsson B. Effect of long-term tetracycline therapy on human periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 1983 Nov;10(6):590-601.
9. Lindhe J, Liljenberg B, Adielson B, Borjesson I. Use of metronidazole as a probe in the study of human periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 1983 Jan;10(1):100-12.
10. Pihlstrom BL, McHugh RB, Oliphant TH, Ortiz-Campos C. Comparison of surgical and nonsurgical treatment of periodontal disease. A review of current studies and additional results after 61/2 years. *J Clin Periodontol.* 1983 Sep;10(5):524-41.
11. Ramfjord SP, Caffesse RG, Morrison EC, Hill RW, Kerry GJ, Appleberry EA, et al. 4 modalities of periodontal treatment compared over 5 years. *J Clin Periodontol.* 1987 Sep;14(8):445-52.
12. Kaldahl WB, Kalkwarf KL, Patil KD. A review of longitudinal studies that compared periodontal therapies. *J Periodontol.* 1993 Apr;64(4):243-53.

13. Haffajee AD, Cugini MA, Dibart S, Smith C, Kent RL, Jr., Socransky SS. The effect of SRP on the clinical and microbiological parameters of periodontal diseases. *J Clin Periodontol.* 1997 May;24(5):324-34.
14. Colombo AP, Teles RP, Torres MC, Rosalem W, Mendes MC, Souto RM, et al. Effects of non-surgical mechanical therapy on the subgingival microbiota of Brazilians with untreated chronic periodontitis: 9-month results. *J Periodontol.* 2005 May;76(5):778-84.
15. Slots J. Subgingival microflora and periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 1979 Oct;6(5):351-82.
16. Pedrazzoli V, Kilian M, Karring T, Kirkegaard E. Effect of surgical and non-surgical periodontal treatment on periodontal status and subgingival microbiota. *J Clin Periodontol.* 1991 Sep;18(8):598-604.
17. Cugini MA, Haffajee AD, Smith C, Kent RL, Jr., Socransky SS. The effect of scaling and root planing on the clinical and microbiological parameters of periodontal diseases: 12-month results. *J Clin Periodontol.* 2000 Jan;27(1):30-6.
18. Axelsson P, Lindhe J. The significance of maintenance care in the treatment of periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 1981 Aug;8(4):281-94.
19. Anderson GB, Bowden J, Morrison EC, Caffesse RG. Clinical effects of chlorhexidine mouthwashes on patients undergoing orthodontic treatment. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1997 Jun;111(6):606-12.
20. Addy M. Chlorhexidine compared with other locally delivered antimicrobials. A short review. *J Clin Periodontol.* 1986 Nov;13(10):957-64.
21. Faveri M, Gursky LC, Feres M, Shibli JA, Salvador SL, de Figueiredo LC. Scaling and root planing and chlorhexidine mouthrinses in the treatment of chronic periodontitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2006 Nov;33(11):819-28.
22. Loe H, Schiott CR. The effect of mouthrinses and topical application of chlorhexidine on the development of dental plaque and gingivitis in man. *J Periodontal Res.* 1970;5(2):79-83.
23. Hugo WB, Longworth AR. Some aspects of the mode of action of chlorhexidine. *J Pharm Pharmacol.* 1964 Oct;16:655-62.

24. Herrera D, Roldan S, Santacruz I, Santos S, Masdevall M, Sanz M. Differences in antimicrobial activity of four commercial 0.12% chlorhexidine mouthrinse formulations: an in vitro contact test and salivary bacterial counts study. *J Clin Periodontol*. 2003 Apr;30(4):307-14.
25. Jones CG. Chlorhexidine: is it still the gold standard? *Periodontol 2000*. 1997 Oct;15(1):55-62.
26. Francetti L, del Fabbro M, Testori T, Weinstein RL. Chlorhexidine spray versus chlorhexidine mouthwash in the control of dental plaque after periodontal surgery. *J Clin Periodontol*. 2000 Jun;27(6):425-30.
27. Gjermo P. Chlorhexidine and related compounds. *J Dent Res*. 1989 May;68(5):750-60.
28. Lang NP, Hotz P, Graf H, Geering AH, Saxer UP, Sturzenberger OP, et al. Effects of supervised chlorhexidine mouthrinses in children. A longitudinal clinical trial. *J Periodontal Res*. 1982 Jan;17(1):101-11.
29. Loe H, Schiott CR, Karring G, Karring T. Two years oral use of chlorhexidine in man. I. General design and clinical effects. *J Periodontal Res*. 1976 Jun;11(3):135-44.
30. Bolanowski SJ, Gescheider GA, Sutton SV. Relationship between oral pain and ethanol concentration in mouthrinses. *J Periodontal Res*. 1995 May;30(3):192-7.
31. Quirynen M, Soers C, Desnyder M, Dekeyser C, Pauwels M, van Steenberghe D. A 0.05% cetyl pyridinium chloride/0.05% chlorhexidine mouth rinse during maintenance phase after initial periodontal therapy. *J Clin Periodontol*. 2005 Apr;32(4):390-400.
32. Cacchillo D, Barker G, Barker B. Late effects of head and neck radiation therapy and patient/dentist compliance with recommended dental care. *Spec Care Dent* 1993;13(4):159-62.
33. Eldridge KR, Finnie SF, Stephens JA, Mauad AM, Munoz CA, Kettering JD. Efficacy of an alcohol-free chlorhexidine mouthrinse as an antimicrobial agent. *J Prosthet Dent*. 1998 Dec;80(6):685-90.
34. Elmore JG, Horwitz RI. Oral cancer and mouthwash use: evaluation of the epidemiologic evidence. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995 Sep;113(3):253-61.

35. Shapiro S, Castellana JV, Sprafka JM. Alcohol-containing mouthwashes and oropharyngeal cancer: a spurious association due to underascertainment of confounders? *Am J Epidemiol*. 1996 Dec 15;144(12):1091-5.
36. Harper PR, Milsom S, Wade W, Addy M, Moran J, Newcombe RG. An approach to efficacy screening of mouthrinses: studies on a group of French products (II). Inhibition of salivary bacteria and plaque in vivo. *J Clin Periodontol*. 1995 Sep;22(9):723-7.
37. Horwitz J, Machtei EE, Peled M, Laufer D. Amine fluoride/stannous fluoride and chlorhexidine mouthwashes as adjuncts to surgical periodontal therapy: a comparative study. *J Periodontol*. 2000 Oct;71(10):1601-6.
38. Cortellini P, Labriola A, Zambelli R, Prato GP, Nieri M, Tonetti MS. Chlorhexidine with an anti discoloration system after periodontal flap surgery: a cross-over, randomized, triple-blind clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2008 Jul;35(7):614-20.
39. Duss C, Lang NP, Cosyn J, Persson GR. A randomized, controlled clinical trial on the clinical, microbiological, and staining effects of a novel 0.05% chlorhexidine/herbal extract and a 0.1% chlorhexidine mouthrinse adjunct to periodontal surgery. *J Clin Periodontol*. 2010 Nov;37(11):988-97.
40. Vigeant P, Loo VG, Bertrand C, Dixon C, Hollis R, Pfaller MA, et al. An outbreak of *Serratia marcescens* infections related to contaminated chlorhexidine. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1998 Oct;19(10):791-4.
41. Mandel ID. Antimicrobial mouthrinses: overview and update. *J Am Dent Assoc*. 1994 Aug;125 Suppl 2:2S-10S.
42. Lanzas I, Herrera D, Santos S, O'Connor A, Pena C, Lanzas E, et al. Mucositis in irradiated cancer patients: effects of an antiseptic mouthrinse. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2010 Sep;15(5):e732-8.
43. Roldan S, Herrera D, Santa-Cruz I, O'Connor A, Gonzalez I, Sanz M. Comparative effects of different chlorhexidine mouth-rinse formulations on volatile sulphur compounds and salivary bacterial counts. *J Clin Periodontol*. 2004 Dec;31(12):1128-34.
44. Roldan S, Herrera D, O'Connor A, Gonzalez I, Sanz M. A combined therapeutic approach to manage oral halitosis: a 3-month prospective case series. *J Periodontol*. 2005 Jun;76(6):1025-33.

45. Roldan S, Winkel EG, Herrera D, Sanz M, Van Winkelhoff AJ. The effects of a new mouthrinse containing chlorhexidine, cetylpyridinium chloride and zinc lactate on the microflora of oral halitosis patients: a dual-centre, double-blind placebo-controlled study. *J Clin Periodontol*. 2003 May;30(5):427-34.
46. Escribano M, Herrera D, Morante S, Teughels W, Quirynen M, Sanz M. Efficacy of a low-concentration chlorhexidine mouth rinse in non-compliant periodontitis patients attending a supportive periodontal care programme: a randomized clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2010 Mar;37(3):266-75.
47. Santos S, Herrera D, Lopez E, O'Connor A, Gonzalez I, Sanz M. A randomized clinical trial on the short-term clinical and microbiological effects of the adjunctive use of a 0.05% chlorhexidine mouth rinse for patients in supportive periodontal care. *J Clin Periodontol*. 2004 Jan;31(1):45-51.
48. Araujo MW, Hovey KM, Benedek JR, Grossi SG, Dorn J, Wactawski-Wende J, et al. Reproducibility of probing depth measurement using a constant-force electronic probe: analysis of inter- and intraexaminer variability. *J Periodontol*. 2003 Dec;74(12):1736-40.
49. Barkvoll P, Rolla G, Svendsen K. Interaction between chlorhexidine digluconate and sodium lauryl sulfate in vivo. *J Clin Periodontol*. 1989 Oct;16(9):593-5.
50. Sorensen JA, Newman MG. Gingival enhancement in fixed prosthodontics. Part III: Anamnestic findings. *J Prosthet Dent*. 1991;65(4):500-4.
51. Cortellini P, Tonetti MS, Lang NP, Suvan JE, Zucchelli G, Vangsted T, et al. The simplified papilla preservation flap in the regenerative treatment of deep intrabony defects: clinical outcomes and postoperative morbidity. *J Periodontol*. 2001 Dec;72(12):1702-12.
52. Tonetti MS, Fourmouis I, Suvan J, Cortellini P, Bragger U, Lang NP. Healing, post-operative morbidity and patient perception of outcomes following regenerative therapy of deep intrabony defects. *J Clin Periodontol*. 2004 Dec;31(12):1092-8.
53. Lobene RR. Effect of dentifrices on tooth stains with controlled brushing. *J Am Dent Assoc*. 1968 Oct;77(4):849-55.
54. Grundemann LJ, Timmerman MF, Ijzerman Y, van der Weijden GA. Stain, plaque and gingivitis reduction by combining chlorhexidine and peroxyborate. *J Clin Periodontol*. 2000 Jan;27(1):9-15.

55. Adeyemi AA, Jarad FD, Pender N, Higham SM. Comparison of quantitative light-induced fluorescence (QLF) and digital imaging applied for the detection and quantification of staining and stain removal on teeth. *J Dent*. 2006 Aug;34(7):460-6.
56. Wikstrom M, Renvert S, Dahlen G, Johnsson T. Variance in recovery of periodontitis-associated bacteria caused by sampling technique and laboratory processing. *Oral Microbiol Immunol*. 1991 Apr;6(2):102-6.
57. Syed SA, Loesche WJ. Survival of human dental plaque flora in various transport media. *Appl Microbiol*. 1972 Oct;24(4):638-44.
58. Dahlen G, Renvert S, Wikstrom M, Egelberg J. Reproducibility of microbiological samples from periodontal pockets. *J Clin Periodontol*. 1990 Feb;17(2):73-7.
59. Alsina M, Olle E, Frias J. Improved, low-cost selective culture medium for *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *J Clin Microbiol*. 2001 Feb;39(2):509-13.
60. Berchier CE, Slot DE, Van der Weijden GA. The efficacy of 0.12% chlorhexidine mouthrinse compared with 0.2% on plaque accumulation and periodontal parameters: a systematic review. *J Clin Periodontol*. 2010 Sep;37(9):829-39.
61. Quigley G, Hein J. Comparative cleansing efficiency of a manual and powered toothbrushing. *J Am Dent Assoc*. 1962;65(1):26-9.
62. Olsson H, Asklow B, Johansson E, Slotte C. Rinsing with alcohol-free or alcohol-based chlorhexidine solutions after periodontal surgery. A double-blind, randomized, cross-over, pilot study. *Swed Dent J*. 2012;36(2):91-9.
63. Keijser JA, Verkade H, Timmerman MF, Van der Weijden FA. Comparison of 2 commercially available chlorhexidine mouthrinses. *J Periodontol*. 2003 Feb;74(2):214-8.
64. Addy M, Jenkins S, Newcombe R. The effect of some chlorhexidine-containing mouthrinses on salivary bacterial counts. *J Clin Periodontol*. 1991 Feb;18(2):90-3.
65. Addy M, Moran J, Newcombe R. A comparison of 0.12% and 0.1% chlorhexidine mouthrinses on the development of plaque and gingivitis. *Clin Prev Dent*. 1991 May-Jun;13(3):26-9.
66. Claffey N, Egelberg J. Clinical indicators of probing attachment loss following initial periodontal treatment in advanced periodontitis patients. *J Clin Periodontol*. 1995 Sep;22(9):690-6.

67. Socransky SS, Haffajee AD. Dental biofilms: difficult therapeutic targets. *Periodontol* 2000. 2002;28(1):12-55.
68. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL, Jr. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*. 1998 Feb;25(2):134-44.
69. Rosling B, Nyman S, Lindhe J. The effect of systematic plaque control on bone regeneration in infrabony pockets. *J Clin Periodontol*. 1976 Feb;3(1):38-53.
70. Ximenez-Fyvie LA, Haffajee AD, Som S, Thompson M, Torresyap G, Socransky SS. The effect of repeated professional supragingival plaque removal on the composition of the supra- and subgingival microbiota. *J Clin Periodontol*. 2000 Sep;27(9):637-47.
71. Axelsson P, Lindhe J, Nystrom B. On the prevention of caries and periodontal disease. Results of a 15-year longitudinal study in adults. *J Clin Periodontol*. 1991 Mar;18(3):182-9.
72. Lindhe J, Nyman S. The effect of plaque control and surgical pocket elimination on the establishment and maintenance of periodontal health. A longitudinal study of periodontal therapy in cases of advanced disease. *J Clin Periodontol*. 1975 Apr;2(2):67-79.
73. Lindhe J, Nyman S. Long-term maintenance of patients treated for advanced periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 1984 Sep;11(8):504-14.
74. Lindhe J, Westfelt E, Nyman S, Socransky SS, Heijl L, Bratthall G. Healing following surgical/non-surgical treatment of periodontal disease. A clinical study. *J Clin Periodontol*. 1982 Mar;9(2):115-28.
75. Nyman S, Rosling B, Lindhe J. Effect of professional tooth cleaning on healing after periodontal surgery. *J Clin Periodontol*. 1975 Apr;2(2):80-6.
76. Haffajee AD, Arguello EI, Ximenez-Fyvie LA, Socransky SS. Controlling the plaque biofilm. *Int Dent J*. 2003;53 Suppl 3:191-9.
77. Brex MC, Liechti T, Widmer J, Gehr P, Lang NP. Histological and clinical parameters of human gingiva following 3 weeks of chemical (chlorhexidine) or mechanical plaque control. *J Clin Periodontol*. 1989 Mar;16(3):150-5.
78. Sanz M, Newman MG, Anderson L, Matoska W, Otomo-Corgel J, Saltini C. Clinical enhancement of post-periodontal surgical therapy by a 0.12% chlorhexidine gluconate mouthrinse. *J Periodontol*. 1989 Oct;60(10):570-6.

79. Quirynen M, Bollen CM, Vandekerckhove BN, Dekeyser C, Papaioannou W, Eyssen H. Full- vs. partial-mouth disinfection in the treatment of periodontal infections: short-term clinical and microbiological observations. *J Dent Res.* 1995 Aug;74(8):1459-67.
80. Christie P, Claffey N, Renvert S. The use of 0.2% chlorhexidine in the absence of a structured mechanical regimen of oral hygiene following the non-surgical treatment of periodontitis. *J Clin Periodontol.* 1998 Jan;25(1):15-23.
81. Loesche WJ, Giordano J, Hujoel PP. The utility of the BANA test for monitoring anaerobic infections due to spirochetes (*Treponema denticola*) in periodontal disease. *J Dent Res.* 1990 Oct;69(10):1696-702.
82. Loesche WJ, Giordano JR, Soehren S, Kaciroti N. The nonsurgical treatment of patients with periodontal disease: results after 6.4 years. *Gen Dent.* 2005 Jul-Aug;53(4):298-306; quiz 7.
83. Ximenez-Fyvie LA, Haffajee AD, Socransky SS. Comparison of the microbiota of supra- and subgingival plaque in health and periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2000 Sep;27(9):648-57.
84. Addy M, Wade WG, Jenkins S, Goodfield S. Comparison of two commercially available chlorhexidine mouthrinses: I. Staining and antimicrobial effects in vitro. *Clin Prev Dent.* 1989 Sep-Oct;11(5):10-4.
85. Claydon N, Addy M, Jackson R, Smith S, Newcombe RG. Studies on the effect of polyvinyl pyrrolidone on the activity of chlorhexidine mouthrinses: plaque and stain. *J Clin Periodontol.* 2001 Jun;28(6):558-64.
86. Helms JA, Della-Fera MA, Mott AE, Frank ME. Effects of chlorhexidine on human taste perception. *Arch Oral Biol.* 1995 Oct;40(10):913-20.
87. Hepso HU, Bjornland T, Skoglund LA. Side-effects and patient acceptance of 0.2% versus 0.1% chlorhexidine used as post-operative prophylactic mouthwash. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1988 Feb;17(1):17-20.
88. Lang NP, Hase JC, Grassi M, Hammerle CH, Weigel C, Kelty E, et al. Plaque formation and gingivitis after supervised mouthrinsing with 0.2% delmopinol hydrochloride, 0.2% chlorhexidine digluconate and placebo for 6 months. *Oral Dis.* 1998 Jun;4(2):105-13.

89. Moghadam BK, Drisko CL, Gier RE. Chlorhexidine mouthwash-induced fixed drug eruption. Case report and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1991 Apr;71(4):431-4.
90. Flotra L. Different modes of chlorhexidine application and related local side effects. *J Periodontal Res Suppl.* 1973;12:41-4.
91. Bergenholtz A, Hanstrom L. The plaque-inhibiting effect of hexetidine (Oraldene)-mouthwash compared to that of chlorhexidine. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1974;2(2):70-4.
92. Addy M, Wade W, Goodfield S. Staining and antimicrobial properties in vitro of some chlorhexidine formulations. *Clin Prev Dent.* 1991 Jan;13(1):13-7.
93. Almquist H, Luthman J. Gingival and mucosal reactions after intensive chlorhexidine gel treatment with or without oral hygiene measures. *Scand J Dent Res.* 1988 Dec;96(6):557-60.

ANEXO I

Figura 1 . Diseño del estudio: Secuencia



Figura 2. Superficies dentales donde se evaluó la intensidad de las tinciones según el Índice de Lobene (1968), modificado por Gründemann et al. (2000)
A, interproximal; I, incisal; G, gingival/cervical

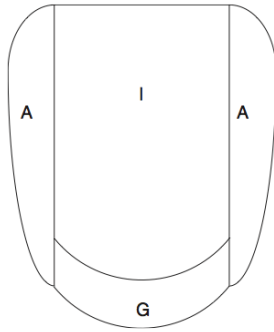
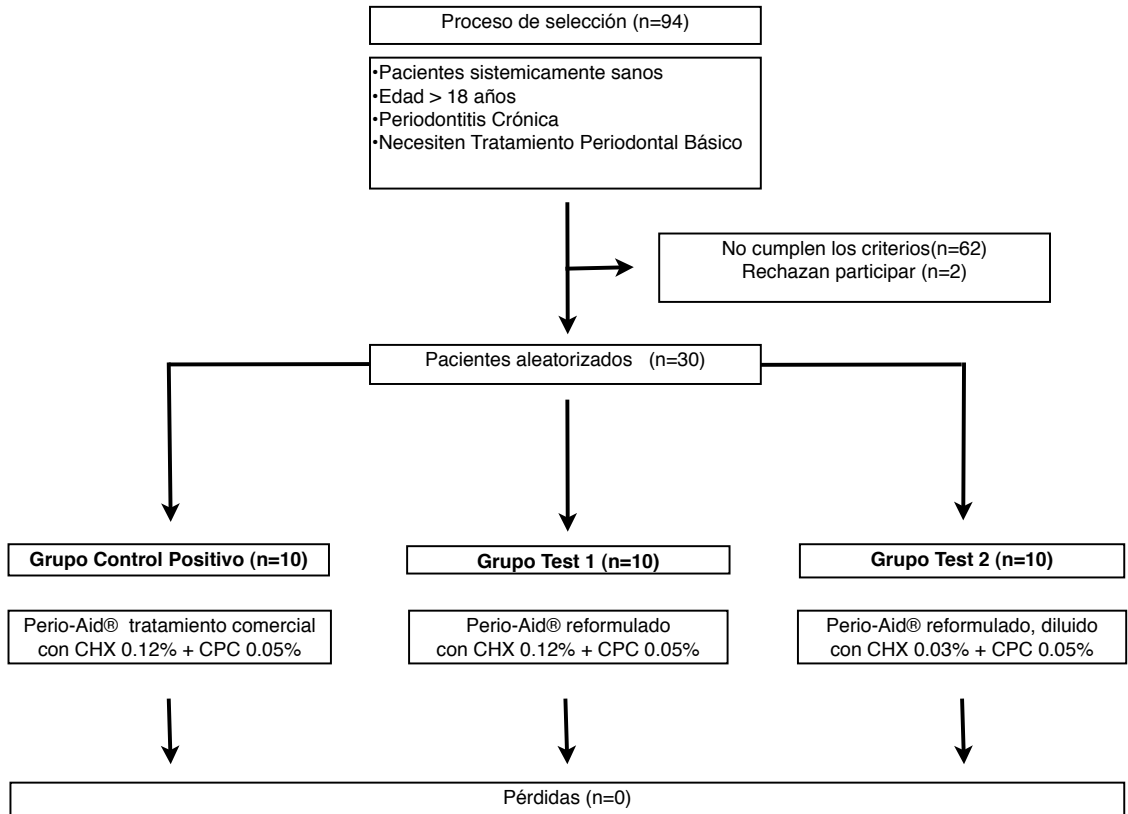


Figura 3 . Diagrama de Flujo



ANEXO II

Tabla 1. Características Demográficas

		Control Positivo	Test-1	Test-2	Intergrupo*
Género	Hombre	4	3	5	0.659
	Mujer	6	7	5	

Tabaco	<9cig/día	9	10	8	0.329
	no	1	0	2	

Edad	Media	48.0	49.1	53.6	0.316
	DE	7.3	7.7	9.2	
	Máximo	67	63	76	
	Mínimo	41	35	44	

Enfermedades sistémicas	no	9	10	9	0.585
	sí	1	0	1	

Medicación Crónica	no	8	9	6	0.271
	sí	2	1	4	

Estrés	no	9	8	9	0.749
	Alto nivel	1	2	1	

Alergias	no	8	9	9	0.749
	conocidas	2	1	1	

*Estadístico intergrupo: Test de Chi cuadrado, excepto la edad (ANOVA);

DE, Desviación estándar

Tabla 2a. Cambios en las variables clínicas entre visitas en cada grupo y comparación intergrupo.

variable	visita	Control positivo				Test-1 (t1)				Test-2 (t2)				Intergrupo	
		Media	ES	IC 95%		Media	ES	IC 95%		Media	ES	IC 95%		ANOVA	TRM
%IPI	basal	84.22%	4.33%	74.43%	94.02%	78.39%	4.20%	68.88%	87.90%	80.50%	3.39%	72.85%	88.16%	0.585	NS
	1mes	42.75%	5.18%	31.03%	54.48%	31.15%	2.21%	26.15%	36.15%	49.39%	4.60%	38.98%	59.80%	0.016	t1-t2
	cambio	41.47%	2.62%	35.55%	47.39%	47.24%	4.63%	36.76%	57.72%	31.12%	5.67%	18.30%	43.93%	0.052	t1- t2
PS (mm)	basal	3.88	0.24	3.33	4.43	3.48	0.28	2.84	4.11	3.63	0.20	3.19	4.08	0.507	NS
	1mes	3.19	0.20	2.74	3.65	3.14	0.22	2.65	3.64	3.15	0.15	2.82	3.49	0.979	NS
	cambio	0.68	0.17	0.30	1.06	0.34	0.15	-0.01	0.68	0.48	0.16	0.12	0.84	0.319	NS
NIC (mm)	basal	4.78	0.55	3.55	6.02	3.94	0.30	3.26	4.63	4.66	0.33	3.91	5.41	0.307	NS
	1mes	4.35	0.52	3.17	5.54	3.92	0.26	3.33	4.51	4.55	0.32	3.82	5.28	0.508	NS
	cambio	0.43	0.18	0.02	0.84	0.02	0.14	-0.29	0.34	-0.37	0.07	-0.53	-0.21	0.176	NS
%SAS	basal	80.75%	5.73%	67.78%	93.72%	68.85%	5.65%	56.08%	81.62%	73.79%	4.52%	63.57%	84.01%	0.300	NS
	1mes	52.54%	4.25%	42.93%	62.14%	42.18%	4.39%	32.24%	52.12%	49.10%	5.06%	37.65%	60.55%	0.282	NS
	cambio	28.21%	6.91%	12.59%	43.83%	26.67%	5.12%	15.10%	38.24%	24.69%	4.87%	13.67%	35.71%	0.909	NS

Variables clínicas: (1) IPI, Índice de Placa; (2) PS, Profundidad de sondaje; (3) NIC, Nivel de inserción clínico; (4) SAS, Sangrado al sondaje. ES: Error estándar;

IC 95%, intervalo de confianza al 95%; TRM, test de rangos múltiples; NS, no estadísticamente significativo.

Tabla 2b. Cambios en el porcentaje de localizaciones con profundidad de sondaje 1-3mm; 4-6mm y >7mm y número de dientes en cada grupo y comparación intergrupo.

variable	visita	Control positivo				Test-1 (t1)				Test-2 (t2)				Intergrupo	
		Media	ES	IC 95%		Media	ES	IC 95%		Media	ES	IC 95%		ANOVA	TRM
%PS (1-3mm)	basal	47.81%	7.43%	31.01%	64.61%	55.31%	7.67%	37.95%	72.67%	54.05%	5.61%	41.37%	66.73%	0.720	NS
	1mes	67.76%	5.43%	55.47%	80.05%	66.64%	6.63%	51.64%	81.64%	69.50%	4.47%	59.40%	79.60%	0.936	NS
	cambio	-19.95%	5.60%	-32.61%	-7.29%	-11.33%	4.14%	-20.71%	-1.96%	-15.45%	4.80%	-26.31%	-4.59%	0.469	NS
%PS (4-6mm)	basal	44.44%	6.64%	29.42%	59.46%	41.51%	6.34%	27.17%	55.85%	39.36%	4.89%	28.29%	50.42%	0.836	NS
	1mes	28.46%	5.01%	17.14%	39.79%	31.70%	6.17%	17.74%	45.66%	27.97%	4.18%	18.51%	37.43%	0.859	NS
	cambio	15.98%	5.02%	4.62%	27.34%	9.81%	3.64%	1.58%	18.04%	11.39%	4.50%	1.21%	21.57%	0.598	NS
%PS (>7mm)	basal	7.75%	1.68%	3.94%	11.55%	3.18%	1.69%	-0.63%	7.00%	6.59%	1.55%	3.09%	10.09%	0.143	NS
	1mes	3.78%	1.42%	0.56%	7.00%	1.66%	0.67%	0.14%	3.19%	2.53%	0.53%	1.33%	3.73%	0.309	NS
	cambio	3.97%	1.25%	1.15%	6.79%	1.52%	1.30%	-1.42%	4.47%	4.06%	1.42%	0.85%	7.27%	0.321	NS
n dientes	basal	24.8	1.3	21.9	27.7	25.1	0.7	23.6	26.6	25.1	0.9	23.2	27.1	1.0	NS
	1mes	24.7	1.3	21.9	27.5	24.8	0.7	23.2	26.4	25.1	0.9	23.2	27.1	1.0	NS
	cambio	0.1	0.1	-0.1	0.3	0.3	0.2	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.9	NS

PS, Profundidad de sondaje; n, número. ES, Error estándar; IC 95%, intervalo de confianza al 95%; TRM, test de rangos múltiples; NS, no significativo.

Tabla 3. Efectos Adversos: Intensidad de tinciones dentales por localización y en global. Comparación Intergrupo.

Tinciones	Control Positivo		Test-1		Test-2		Estadístico intergrupo	
<i>Localización</i>	<i>Promedio</i>	<i>DE</i>	<i>Promedio</i>	<i>DE</i>	<i>Promedio</i>	<i>DE</i>	<i>p valor ANOVA</i>	<i>TRM</i>
superior	0.67	0.21	0.64	0.38	0.74	0.36	0.791	NS
inferior	0.73	0.31	0.81	0.30	1.02	0.29	0.100	Control positivo vs Test-2
vestibular	0.49	0.22	0.53	0.31	0.61	0.23	0.538	
lingual	0.91	0.29	0.91	0.41	1.14	0.42	0.315	NS
incisal	0.36	0.22	0.29	0.31	0.42	0.29	0.576	NS
gingival	0.57	0.21	0.64	0.34	0.70	0.28	0.568	NS
proximal	0.94	0.28	0.98	0.32	1.21	0.36	0.150	NS
global	0.70	0.21	0.72	0.30	0.88	0.28	0.2768	NS

DE: Desviación estándar; TRM, Test de rangos múltiples; NS, no estadísticamente significativo.

Tabla 4. Variables basadas en el paciente. Percepción del producto por el paciente a través de un cuestionario (Escala Visual Analógica-EVA)

Cuestionario-Escala VAS	Control Positivo		Test-1		Test-2		Comparación intergrupo
<i>Valoración</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>	<i>ANOVA</i>
Sabor colutorio: calidad	59.7	28.3	60.2	24.8	69.8	12.6	0.579
Sabor colutorio: duración	59.6	25.4	66.4	26.6	56.2	24.1	0.675
Sabor comidas/bebidas	51.5	22.5	35.1	19.8	46.7	24.7	0.286
Mucosas sensibles	36.9	36.3	38.8	41.9	34.1	33.5	0.964
Boca seca	35.3	27.7	26.7	28.4	16.2	15.8	0.268
Adormecimiento/ Quemazón bucal	26.4	30.8	16.9	25.3	18.3	25.3	0.722
Tinciones	25.1	34.4	13.9	26.9	22.0	23.6	0.679
Global	73.9	18.4	73.7	17.5	75.3	19.3	0.978
Mejora Salud Bucal	78.2	15.6	73.9	18.0	68.6	27.1	0.602

DE, Desviación estándar.

ANEXO III

VISTO BUENO DEL TUTOR

Prof. Dr. David Herrera González

Departamento de Estomatología III

Facultad de Odontología

Universidad Complutense de Madrid.



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID. Facultad de Odontología

VISTO BUENO DEL TUTOR

Programa Oficial de Postgrado

MASTER EN CIENCIAS ODONTOLÓGICAS

El profesora tutor

Nombre y apellidos:	David Herrera González
Departamento:	Estomatología III
Facultad:	Odontología
Universidad:	Complutense de Madrid

del alumno/a

Nombre y apellidos	María García Gargallo
--------------------	-----------------------

título del trabajo

Efecto de un nuevo colutorio con clorhexidina y cloruro de cetilpiridinio en la curación tras raspado y alisado radicular: estudio piloto.

DA EL VISTO BUENO para que el trabajo de investigación obligatorio que el alumno debe realizar en los estudios del Master en Ciencias Odontológicas sea admitido para su defensa ante Tribunal.

En Madrid, a 1 de Septiembre de 2012

Fdo: el profesor/a

Este documento se entregará junto con el primer ejemplar en la Secretaría de Alumnos.
Plaza de Ramón y Cajal s/n. Ciudad Universitaria. 28040 Madrid